Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München.
Vorstand: Professor Dr. J. K. Mayr.

Experimenteller Beitrag zur Frage der perkutanen Insulinwirkung

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
verfaßt und einer
Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josef Kathöfer
Münster (Westfalen).

München 1938

Pilger-Druckerei G. m. b. H. Speyer a. Rh.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent: Prof. Dr. J. K. Mayr.

*

Tag der mündlichen Prüfung: 14. II. 1938.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554006_0118

In der Geschichte der Medizin und Therapie wird die Darstellung des Insulins, des dem Zuckerkranken fehlenden Hormons der Bauchspeicheldrüse, durch die Amerikaner Banting und Best im Jahre 1922 ein unvergänglicher Marktstein bleiben. Diese Tat bedeutet den größten Fortschritt auf dem Gebiete der früher in vielen Fällen ohnmächtigen Diabetesbekämpfung. Bei der Betrachtung der Geschichte des Insulins, die schon lange vor Banting und Best beginnt, können wir nicht an den für die Lehre von der inneren Sekretion entscheidenden Versuch Minkowski's, des „Vaters des Pankreas-Diabetes", aus dem Jahre 1892 vorübergehen. Hier wurde der wichtige Nachweis geführt, daß Transplantation eines Pankreasstückes unter die Haut, solange es am Leben bleibt, den durch Entfernung der Bauchspeicheldrüse aus der Bauchhöhle hervorgerufenen Diabetes verhindern kann, daß dieser aber sofort auftritt, sobald das transplantierte Pankreasstück wieder entfernt wird. Die komplizierten technischen Herstellungsverfahren des Insulins, die außerdem sehr unterschiedlich sind, haben in diesem Zusammenhang kein Interesse. Bis heute sind unsere Kenntnisse über den Mechanismus und die physiologische Wirkungsweise des Insulins noch sehr dürftig, obwohl die Arbeiten über dieses Thema kaum noch zu übersehen sind und die Vertreter fast aller Zweige der Medizin sich die größte Mühe gaben, dieses Problem mittels verschiedenster und sehr geistreicher Methoden zu lösen. Die Eichung des aus dem Pankreas gewonnenen Insulins geschieht durch den biologischen Versuch am Kaninchen.

In Vordergrunde des Bildes der Insulinwirkung steht die Blutzuckersenkung. Es kann mit Recht gesagt werden, daß wohl niemals eine Entdeckung innerhalb so kurzer Zeit eine so ungeheure Fülle wissenschaftlicher Arbeiten zur Folge gehabt hat, wie die Entdeckung des Insulins. Die Erforschung der Pathogenese des Diabetes und der Stoffwechselkrankheiten brachte natürlich auch eine Hochflut wissenschaftlicher Forschungsarbeiten über den Blutzucker mit sich.

Der Harnzucker wurde von Th. Willis im Jahre 1673 aus dem süßen Geschmack des Harnes eines Zuckerkranken diagnostiziert. Verwunderlich ist, daß man erst 100 Jahre später den Zukker als Bestandteil des Blutes festgestellt hat. Gegen Ende des 18. Jahrhunderts fand Dobson, daß das Blutserum einen leicht

süßlichen Geschmack hat; er konnte jedoch nicht den sicheren Nachweis des Blutzuckers erbringen. Die beiden deutschen Forscher Tiedemann und Gmelin konnten als erste den Zucker im Blut mit Hilfe der Gährungsprobe im alkoholischen Extrakte des frischen Blutes nachweisen.

Für die Blutzuckerforschung bedeutete die Auffindung von Mikromethoden zur exakten Blutzuckerbestimmung einen großen Fortschritt. Die erste brauchbare Mikromethode verdanken wir dem Blutforscher Bang. Für die vorliegenden Blutuntersuchungen wurde die heute am meisten gebrauchte Mikromethode nach Hagedorn-Jensen, welche für Reihenuntersuchungen besonders geeignet ist, und deren Fehlergrenze gering ist, benutzt. Das Prinzip der Mikrobestimmung nach Hagedorn-Jensen ist folgendes: Mit einer Capillarpipette von 0,1 ccm Inhalt entnimmt man 0,1 ccm Finger- oder Ohrblut, dies wird in 5 ccm Zinksulfatlösung (0,45%) geblasen, drei Minuten in ein kochendes Wasserbad gestellt, durch Bildung von kolloidalem Zinkoxydhydrat wird die Flüssigkeit enteiweißt. Zu diesem klaren zuckerhaltigen Filtrat wird Ferricyankalium gegeben, durch 15 Minuten langes Kochen in der Siedehitze wird ein dem Zuckergehalt entsprechender Teil des Ferricyankaliums reduziert. Nach der Abkühlung wird das nicht reduzierte rote Blutlaugensalz zurücktitriert.

Über die Höhe des Blutzuckerspiegels beim gesunden Menschen liegt eine große Anzahl Untersuchungen älteren und neuesten Datums vor. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse einiger bekannter Forscher (s. Literaturverzeichnis):

Verfasser:	Zuckergehalt des Blutes %	%
Bang	0,10 —	0,11
Naunyn	0,07 —	0,10
von Norden	0,08 —	0,09
Klemperer	0,08 —	0,11
Frank	0,08 —	0,11
Ryser	0,087	
Liefmann und Stern	0,07 —	0,11
Hollinger	0,07 —	0,10
Leire	0,06 —	0,11
Gettler und Baker	0,091	
Epstein und Aschner	0,096	
Staub	0,096	

A. Bergmark, G. Mogwitz, A. März und R. Rominger geben für den gesunden Säugling den Blutzuckerspiegel mit 0,08 bis 0,09 mg% an. Die Blutzuckerhöhe ist bei beiden Geschlechtern die gleiche, nach I. Bang werden für die Gravidität und Lactationsperiode teilweise höhere Werte angegeben. Nach den vorliegenden Untersuchungen von Bang soll das Klima für die Höhe des Blutzuckerspiegels keine besondere Bedeutung haben. Im allgemeinen kann man im Tierreich (Pollak) vom Kaltblüter bis zum Warmblüter eine Parallele zwischen Bluttemperatur und Blutzuckerhöhe feststellen, die Höhe des Blutzuckers scheint Beziehung zur artspezifischen Körpertemperatur zu haben. Doch sind die Ergebnisse der verschiedenen Untersucher teilweise noch sehr wenig übereinstimmend. Unter physiologischen Bedingungen ist der Blutzucker eine bestimmte, nur geringen Schwankungen unterliegende Größe. Nach Pollak verhält sich der Blutzucker wie andere biologische Konstanten, wie die Körpertemperatur und der osmotische Druck der Körperflüssigkeiten, die auch beim Wechsel innerer oder äußerer Bedingungen eine geringe Breite der Werte und eine starke Neigung zur Rückkehr in die Ruhestellung zeigen, so daß wir grobe Schwankungen ohne einen zeitlich schnell verlaufenden Ausgleich als pathologisch bezeichnen müssen. Schon im Jahre 1856 konnte Chauveau nachweisen, daß die Blutzuckerhöhe, von minimalen Schwankungen abgesehen, eine konstante Größe ist. Selbst wenn die äußeren Bedingungen wechseln, finden wir bei gesunden Menschen und Tieren erstaunlich konstante Blutzuckerwerte.

Aus dem starken Bestreben des Individuums, seinen artspezifischen Blutzuckerspiegel konstant zu erhalten, müssen wir hierfür besondere Regulationsvorrichtungen annehmen. Nach den Forschungen von Traugott, Stub und Pollak soll die jeweilige Höhe des Blutzuckerspiegels einen fein regulierten Wirkungsmechanismus für die Zufuhr des Zuckers ins Blut einerseits und für die Zuckerrentention in der Leber andererseits in Tätigkeit halten. Ebenfalls soll die Mehrzahl der Drüsen mit innerer Sekretion in den Regulationsmechanismus des Blutzuckers eingeschaltet sein. Hierdurch wird es ermöglicht, daß mehrtägige Nahrungskarenz mit starker Glykogenverminderung in der Leber, leichtere Sport- und Arbeitsleistung, zu keiner wesentlichen Beeinflussung der Blutzuckerhöhe führen. Der Zucker wird aus dem Darm resorbiert, strömt durch die Pfortader zuerst in die Leber, wo er als Glykogen aufgestapelt wird. Je nach Bedarf wird das Glykogen von hier wieder als Traubenzucker in das Blut abgegeben. Infolge

ihrer Größe kann die Leber enorme Mengen Glykogen aufnehmen. So ist es erklärlich, daß auch bei sehr kohlehydratreicher Nahrung nur ganz kleine Mengen Zucker dieses Staubecken der Leber durchbrechen und in den allgemeinen Kreislauf gelangen. Nach anderer Darstellung soll im Hunger der Blutzucker zunächst für mehrere Stunden ein wenig niedriger sein, aber nicht unter den normal physiologischen Grenzen, später ist er normal, häufig sogar erhöht. Über den Verlauf der Blutzuckerkurve bei schwerer Arbeit liegen Untersuchungen vor. So konnten Burger, Martin u. a. selbst bei schwerster Muskelarbeit keine regelmäßige Senkung des Blutzuckers produzieren. Von 14 Versuchspersonen zeigten bei schwerer Arbeit nur 2 eine Abnahme des Blutzuckers.

Die Beurteilung von Ergebnissen über perkutane Wirkung erfordert selbst bei sorgfältigster Ausführung größte Vorsicht in der Auswertung. Es scheint daher nicht unangebracht, einen kurzen historischen und allgemein physiologischen Überblick der Hautresorption zu geben. Unter Resorption versteht man im allgemeinen das Eintreten von Substanzen, die sich außerhalb der Gefäßwand befinden, in den allgemeinen Kreislauf. Demgemäß wird man eine Resorption aus jedem Organ feststellen können, denn überall sind die Capillaren fähig, gewisse Substanzen durchtreten zu lassen. Bei der Durchsicht der umfangreichen Literatur über dieses Thema, bei den sich häufig vollkommen widersprechenden Ergebnissen der einzelnen Untersucher und den vielen Momenten, die selbst mit bester Methodik die Ergebnisse völlig ändern können, bekommt man den Eindruck, daß die Ansichten noch sehr auseinandergehen. Das Studium der Exkretion bietet dem Forscher schon große Schwierigkeiten, weitaus schwieriger liegen aber die Verhältnisse aus leicht erklärlichen Gründen für die Untersuchung der Resorption der Haut. Die Resorption der menschlichen Haut spielt im Vergleiche zur Exkretion eine sehr untergeordnete Rolle.

Betrachtet man die Haut als Experimentalphysiker und nicht als Biologe, so sieht man in ihr eine geschichtete Grenzmembran zwischen verschiedenen Medien. Der Resorptionsvorgang zerfällt in drei Abschnitte, in die Absorption, Speicherung und dann in den eigentlichen Übergang in den allgemeinen Kreislauf. Wir dürfen niemals die Resorptionsverhältnisse des Darmkanals mit denen der Haut gleichstellen wollen, denn beim Magen-Darmkanal ist die Funktion des Organs mit der Aufgabe der Resorption aufs engste verbunden. Bei der Haut aber ist die Resorption vielleicht zu den letzten der vielen biologischen Aufgaben zu rechnen.

Betrachten wir die Tierwelt, so finden wir einen Zusammenhang zwischen phylogenetischer Entwicklung und Hautresorption. Und zwar ist bei den niederen Tieren die Aufnahme und Verdauungsfunktion durch die Haut viel umfangreicher als bei den höher entwickelten Tieren. Mit der Entwicklung der Ernährungs- und Respirationsorgane gehen die Funktionen der Haut immer mehr zurück.

Schon seit mehreren Jahrhunderten ist beim Menschen der Durchtritt von gasförmigen Substanzen durch die Haut bekannt. Diese Tatsache ist durch viele Untersuchungen in der älteren und neuen Literatur immer wieder bestätigt worden. Die perkutane Aufnahme von Gasen aus Flüssigkeiten ist durch zahlreiche Versuche (Schwenkenbecher, Winternitz) erwiesen. Die Aufnahme von flüssigen und löslichen Stoffen hat man lange Zeit negiert. Wahrscheinlich aus dem Grunde, weil bei der geringen und langsamen Resorption der Flüssigkeiten die damaligen Prüfungsmethoden nicht empfindlich genug waren. Aus diesem Grunde konnte sich auch solange die Ansicht halten „die Haut ist nur für gasförmige Stoffe durchlässig". Durch Überführung in den gasförmigen Zustand erklären die Limoissie und Lanoir noch gegen Ende des 19. Jahrhunderts die Aufnahme von Jod und Salicylsäure, welche bei 35° in den gasförmigen Zustand übergeht. Folgerichtig wurde von Kossa u. a. eine verminderte und verlangsamte Resorption bei Kälteapplikation auf die Haut festgestellt.

Die ganze Frage der Hautresorption kam durch die Ergebnisse Fleischers 1877 wieder ins Rollen, welcher trotz zahlreicher und einwandfreier Ergebnisse anderer Autoren an Hand seiner eigenen Untersuchungen, welche völlig negativ ausliefen, zu der Feststellung kam „die menschliche Haut ist absolut undurchlässig". Er wies in seiner Arbeit auf die zahlreichen Fehlerquellen, mangelhafte Sorgfalt bei den vorliegenden Untersuchungen hin. Er äußerte, ihre Methoden könnten keinen Anspruch auf genügende Genauigkeit erheben. Nach seiner Ansicht sollen außer mangelhafter Versuchsanordnung, Läsionen und mechanische Verletzungen bei der Einreibung, außerdem chemische Verätzungen, die positiven Ergebnisse verursachen. Die in den folgenden Jahren erscheinenden Arbeiten über Resorption lassen in ihren Resultaten deutlich den Einfluß Fleischer's erkennen. Gerke kommt in seiner Arbeit „Die Frage der Resorption der intakten Haut" mit einer zusammenfassenden literarischen Übersicht bis zum Jahre 1905 zum verneinenden Urteil. Andererseits konnte von Peters 1890 der Beweis geführt werden, daß die negativen Ergebnisse durch die mangelhafte

Empfindlichkeit der Methodik erklärt werden müßten. Er konnte die Resorption von Jodkali aus Salben im Harn durch Veraschung nachweisen. Im Lehrbuch der „Allgemeinen Therapie" von Ellenberger von 1885 heißt es „alles was gasförmig ist, alles was Fette löst oder in Fett gelöst zur Anwendung kommt, ist durch die unverletzte Haut resorbierbar".

Für die Betrachtung der Haut als Organ der Stoffabsonderung und Stoffeinnahme müssen wir ihre anatomische und strukturelle Differenzierung zum mindesten in groben Zügen kennen lernen. Beginnt man an der Außenseite der Haut, so muß man für die physikalisch-chemische Betrachtungsweise der Resorptionsvorgänge, eine für den Anatomen nicht vorhandene Schicht berücksichtigen, die sozusagen ein Medium zwischen Haut und Außenwelt bildet. Eine wasserdampfgesättigte Luftschicht umgibt wie eine unsichtbare Membran aufs engste die ganze Haut, von Unna Dunsthülle genannt, welcher eine wesentliche Bedeutung für die Resorption zugeschrieben wird. Weiterhin ist die Haut mit einer dünnen Fettschicht überzogen. Über die chemische Zusammensetzung sind wir nicht genau unterrichtet. Sie besteht hauptsächlich aus Glycerinfett, Fettsäure und Cholesterinestern. Diese natürliche Fettschicht, welche die Haut bedeckt, beeinträchtigt die Resorptionsfähigkeit in einem weit geringeren Maße als früher manche Autoren annahmen.

Das Stratum corneum — die Hornschicht — besteht aus verhornten kernlosen Epithelzellen. Sie bilden ein wabenartiges Gefüge mit groben Poren, welche nach den Untersuchungen Oppenheimer's sogar größeren Molekülen den Durchtritt gewähren, trotzdem die Hornschicht an einigen Körperstellen eine beträchtliche Dicke erreicht. Der untersten Lage der Hornschicht, dem Stratum lucidum, folgt das etwa 4—5 Zellagen dicke Stratum granulosum, welches das Keratohyalin, eine körnige, stark lichtbrechende Substanz enthält. Nach den Ergebnissen der Experimentatoren bietet diese Schicht der Resorption das größte Hindernis. Von der unteren Schicht der Epidermis, dem Stratum germinativum, erfolgt die gesamte Regeneration der Epidermis. In Rete Malpighi finden wir die „Saftkanälchen". Es ist bisher nicht erforscht, ob diese für die Resorption eine Bedeutung haben. Von der Oberfläche der Papillen ausgehend, bilden sie ein ausgedehntes System von Safträumen um die einzelnen Zellen des Rete Malpighi. Sie wurde zuerst durch die Forscher Key und Retzius durch Injektion dargestellt, auch wurde von ihnen die Nebenschließung mit den Schweißporen festgestellt. Das Stratum germinativum bildet

durch die Basalmembran die Verbindung mit dem Stratum papillare und den dem subpapillaren Gefäßnetz. Von hier aus steigen die Papillarschlingen für eine bis hierhin vorgedrungene Substanz durchlässig, so kann eine direkte Aufnahme in die Blutbahn, in den allgemeinen Kreislauf erfolgen.

Die Drüsenausführungsgänge machen im Vergleich zum Gesamtquerschnitt der Hautoberfläche nur einen geringen Teil der Fläche aus. Sie sind aber von großer Bedeutung, weil die Ausscheidungs- und Resorptionsvorgänge vornehmlich, aber nicht ausschließlich an die Drüsen gebunden sind. Sie stellen blind endende, von Epithel bekleidete, mit Hautfett und Luft gefüllte Gänge dar. Sie sind von einem dichten Kapillarnetz, welches mit der subpapillären Gefäßschicht in direktem Zusammenhang steht, umgeben. Nach den Untersuchungen verschiedener Autoren (Winternitz u. a.) tragen sie einen beträchtlichen Teil der Resorption.

Für die Permeabilität von Substanzen wird ferner die chemische Affinität des Stoffes zur Wasserstoffionenkonzentration der Haut von Bedeutung sein. Für die natürliche Fettschicht und die Hornschicht fand Unna und Golodetz, Schmidtmann mittels Farbereaktion saure pH-Werte. Mit Hilfe der Gaskettenapparatur fanden Schade und Marchionini pH-Werte von 5,0 bis 3,0. „Die Haut ist also von einem Säuremantel umgeben." Nach der Tiefe zu wurde eine Verschiebung der Hautreaktion von der sauren zur neutralen und alkalischen Seite hin festgestellt. Dieses physiologische Wasserstoffionengefälle der Haut wird durch die verschiedenen anatomisch und chemisch-physiologischen Verhältnisse der einzelnen Hautschichten erklärt.

Am Schluß der anatomisch-physiologischen Ausführungen wird es am Platze sein, einige allgemein vergleichende Untersuchungsergebnisse über die Resorptionsverhältnisse flüchtiger, wäßriger, gelöster, fettartiger und in Fett inkorporierter Substanzen und Medikamente zu bringen. Die Autoren stimmen darin überein, daß für das Zeitmaß und die Zeitdauer der Resorption die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Stoffes, bei inkorporierten Substanzen die Wahl des Vehikels in dem die Substanz zur Aufnahme gelangen soll, von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die Frage der Durchgängigkeit der Haut für gasförmige Substanzen ist durch die Kampfgase des modernen Krieges wieder aktuell geworden. Sie scheidet aber für die vorliegenden Untersuchungen aus, weil fast alle Kampfgase eine Reizung mit sekundärer Läsion der Hautoberfläche setzen, wodurch die Resorption unter völlig veränderten Bedingungen stattfindet. Für die kriegstechnische Ver-

wendung von Blausäuregasen, deren Resorption durch die intakte Haut schon früher durch die Versuche von Du Mesnil und Hediger bestätigt wurde, bietet die Länge der Einwirkungszeit die Schwierigkeit der Konzentration ein Hindernis. Bezüglich der Resorption von Gasen aus Bädern, z. B. Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, liegen zahlreiche positive Ergebnisse vor. Besonders eindrucksvoll sind die Versuche von Hediger, welcher die Resorption von Gasen aus Flüssigkeiten mit Hilfe von Glasglocken an kleinen Hautbezirken demonstrierte. Ist die Haut für Wasser, für wäßrige Flüssigkeiten, Alkohol, Äther, Chloroform oder in ihnen gelöste Substanzen durchgängig? Für die Resorption von Wasser sind in der Hauptsache die Quellungsfähigkeit des Stratum corneums und die hydrophilen cholesterinartigen ätherlöslichen Bestandteile des Oberhautfettes verantwortlich. Für diese viel diskutierte Frage liegen zahlreiche Beiträge vor, die Ergebnisse sind aber dermaßen widersprechend, daß es nicht leicht ist, zu einem definitiven Resultat zu gelangen. Die Untersuchungen von P. G. Unna, Schwenkenbecher, Du Mesnil und Winternitz geben eine, wenn auch minimale Resorptionsfähigkeit der Haut für wäßrige Substanzen zu. Die Hautfette erschweren in hohem Maße die Benetzung und Imbitition der oberen Epidermisschicht. Die Öle, Salben und Fette stellen als Medikament und als Vehikel die wichtigsten dermatotherapeutischen Hilfsmittel dar. Fett vermittelt nicht nur die Resorption ihm anvertrauer Stoffe, es dringt auch selbst in die Haut ein und wird resorbiert, wie schon Neumann vermutete und Lassar bei Ölen und Sobieranski bei Vaseline zuerst nachweisen konnten. Die Versuche von Bernhardt und Strauch, welche eine abgewogene Menge Fett auf der Haut luftdicht mit einem Uhrglas bedeckten, mußten nach der Erklärung Steyskals infolge der Behinderung der Perspiration zu negativen Ergebnissen führen. Die Forscher über perkutane Fettresorption, Moncorps, Wild, Myazaki, Mansfeld, Sutton, Sauerland u. a. stellen übereinstimmend fest, daß die fettigen Substanzen in ihrem Penetrationsvermögen nicht gleichwertig sind. Die große Permeabilität der Haut für Salben müssen wir vor allem dem mechanischen Momente der Einreibung zuschreiben. Durch den mit der Einreibung verbundenen Druck wird die Luft aus den Kapillarröhrchen der Drüsenausführungsgänge gepreßt und die Salbe gelangt direkt an das resorbierende Epithel der Drüsenfollikel, somit bleibt der Weg durch das geschichtete Epithel mit seiner sauren Reaktion erspart. Auf Grund klinischer Erfahrung und vieler Ex-

perimente mit gefärbten Salben hat man durch histologische und chemisch analytische Untersuchung die ausschlaggebende Bedeutung der Drüsenausführungsgänge für die Resorption festgestellt. Ferner wurde vor allem durch die Untersuchungen Rothmann's der Beweis erbracht, daß wäßrige und fettlösliche Substanzen in Fetten als Vehikel weit besser zur Resorption gelangen. Die Entstehung von Emulsionen und fettsauren Salzen kann nicht zur Erklärung dieser Tatsache herangezogen werden. Nach den Experimenten von Moncorps und Myazaki schaffen seifenhaltige Grundlagen besonders günstige Bedingungen für die Resorption. Das Ausmaß und die Schnelligkeit der perkutanen Resorption verschiedener Fettarten ist Gegenstand eingehender Prüfung gewesen. Die Reihenfolge, nach Zeitdauer und Menge fallend, ist: Öl, Gänsefett, Schweinefett, Vasoline, Lanolin, Paraffin. In dieser Reihenfolge kommt deutlich der Wert des mechanischen Momentes der Salbenapplikation zum Ausdruck. Je geschmeidiger und besser einreibbar das Fett ist, desto besser ist die Resorption. Latzel und Stejskal haben durch ihre guten Resorptionsergebnisse mit Ölen veranlaßt, sogar ein Präparat zur ausschließlich perkutanen Ernährung der Säuglinge in den Handel gebracht (Dinutron).

Ist eine perkutane Beeinflussung des Blutzuckers möglich?

Zu dieser Frage nimmt Horsters im Handbuch der experimentellen Serum- und Chemotherapie (1926) folgendermaßen Stellung: „Die Anwendung des Insulins geschieht bis jetzt nur auf subkutanem Wege. Der orale, rektale und enterale, sowie der perkutane ist wirkungslos. Ob der perlinguale Weg den subkutanen ersetzen kann und dadurch die Behandlung zu einer für den Patienten angenehmeren macht, sowie ihre längere Dauer ermöglicht, muß erst die weitere Beobachtung lehren." Verzár schreibt: „Als wirksame Applikationsweise kommt vorläufig allein die parenterale in Betracht. Der wünschenswerte orale Weg ist vorläufig noch nicht gangbar, da das Insulin im Darm von Trypsin zerstört wird und es bisher trotz vieler Bestrebungen noch nicht gelungen ist, durch geeignete Einschließung das Insulin dieser Einwirkung zu entziehen. Resorption findet auch durch den Mund, Vagina und Rektum statt."

Um zu untersuchen, ob eine perkutane Insulinwirkung möglich ist, wurden an 70 Patienten Versuche mit einer insulinhaltigen Salbe angestellt. Die Versuchspersonen waren zum größten Teil an Gonorrhoe Erkrankte, bei den übrigen handelte es sich um Hautkranke, deren Erkrankung auf den Kopf beschränkt war

(Trichophytie, Favus, Sycosis). Die Inunktionsstellen waren frei von jeglicher Erkrankung, Läsion oder Hautveränderung. Das Alter der Personen variierte zwischen dem 4. und 60. Lebensjahr. Es wurde eine patentierte Insulinsalbe benutzt:

Pansulin „Fornet", Herstellungsfirma: Institut für Mikrobiologie, Saarbrücken. Sie hat nach den Angaben des Herstellers folgende Zusammensetzung:

Insulin	1 g
Eucerin anhydr.	60 g
Amyl. trit.	32 g
Acid. bor.	0,8 g
Ol. lavand.	0,3 g
Aq. dest.	4,3 g
M. f. Ung.	

100 g dieses Präparates enthalten 500 Insulineinheiten.

Die Versuche begannen morgens, nachdem die Versuchsperson mindestens 8 Stunden weder Nahrung noch Flüssigkeit zu sich genommen hatte. Der Nüchternblutzucker wurde nach der vorn angegebenen Methode (Hagedorn-Jensen) zwischen 8 und 9 Uhr vormittags bestimmt. Es wurden stets Doppelbestimmungen, die im Höchstfalle bis zu 3 mg% differierten, gemacht. Die Einreibungen wurden um 11 Uhr an einem Beine, Ober- und Unterschenkel, vorgenommen. Es fanden vorher keine präparatorischen Maßnahmen auf der Haut statt. Es kamen keine fettlösenden oder den normalen Säurewert der Haut beeinflussende Substanzen zur Anwendung. Es wurden 30 g = 150 Einh. Insulin des oben angegebenen Präparates unter kräftiger Massage 10 Minuten lang einmassiert. In den Frühjahrsmonaten war nach kurzer Zeit der weitaus größte Teil der Salbe von der Haut absorbiert. Ein bis zwei Stunden nach der Einreibung war während der Frühjahrsmonate in fast allen Fällen nichts mehr von der Salbe zu sehen. In den Sommermonaten dagegen konnte nur ein minimaler Teil der Salbe in die Haut eingerieben werden, noch nach 8 Stunden war ein großer Teil der applizierten Salbe auf der Haut vorhanden. Diese Tatsache macht sich natürlich in den Ergebnissen bemerkbar, da nur ein geringer Teil des perkutan angewendeten Insulins zur Wirkung kommen konnte. Durch Einzelversuche bei stündlicher Blutzuckerbestimmung wurde der Tiefstand des Blutzuckers 6 Stunden nach der Einreibung festgestellt, so daß wir uns in den folgenden Versuchen mit einer einmaligen Blutzuckerbestimmung bei uneingeschränkter Nahrungsaufnahme um 5 Uhr

nachmittags begnügen konnten. Am Tage nach der Einreibung wurde nochmals der Nüchternblutzuckerwert bestimmt.

Zur Kontrolle wurden bei 4 Patienten Tageskurven des Nüchternblutzuckerspiegels angelegt. Bei 24 Personen wurde zum Vergleich der Blutzucker zu derselben Zeit wie an den Versuchstagen ohne Salbenapplikation bestimmt. Das Ergebnis ist aus den Tabellen 3 und 4 ersichtlich.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß das Insulin in Salbenform von der intakten Haut resorbiert werden kann. Die Wirkung geht aus der sichtbaren Senkung des Blutzuckerspiegels hervor. In einem Teil der Fälle (s. Tabelle 1 und 2) wurde ein negatives Ergebnis gefunden. Eine befriedigende Erklärung für das wechselnde Verhalten der Versuchsergebnisse haben die Versuche nicht erbracht, trotzdem sie unter denselben Bedingungen und unter Einhaltung aller Kautelen angestellt wurden. Als Ursache für die wechselnden Ergebnisse können Änderungen in der Salbengrundlage verantwortlich sein. Elektro-physiologische Messungen P. H. Keller's (Arzt-Zieler: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. I) stellten bemerkenswerte jahreszeitliche Schwankungen im Resorptionsprozeß zu Gunsten der Winter- und Frühjahrsmonate fest, die ebenfalls für die negativen Ergebnisse mitverantwortlich sein können. Die durch die Sommermonate bedingte Steigerung der Perspiration und Wasserabgabe soll nach einigen Autoren die Resorption nicht begünstigen.

Aus der Senkung des Blutzuckerspiegels können wir nicht die Zahl der in die Blutbahn übergegangenen Insulineinheiten herleiten. Selbst bei der exakt dosierbaren und schnell wirksamen Injektion des Insulins in die Blutbahn ist es nicht möglich, Vergleichszahlen zwischen den gegebenen Insulineinheiten und der Blutzuckersenkung aufzustellen. Noch weniger brauchbar sind für quantitative Bestimmungen die Werte, welche bei den Versuchen mit uneingeschränkter Nahrungsaufnahme gefunden wurden. Bei 24 Kontrollversuchen ohne Salbenapplikation zeigten 22 Personen eine Erhöhung des Blutzuckerwertes, 1 Person eine minimale Verringerung. Die gefundene Blutzuckersenkung ist also bei den Versuchen mit uneingeschränkter Nahrungsaufnahme in Wirklichkeit größer.

Ist die perkutane Insulinwirkung von Bedeutung für die Therapie des Diabetes, zu welchen praktischen Folgerungen berechtigen die Versuchsergebnisse?

Die perkutane Insulinapplikation wird mit der Injektionstherapie nicht in Konkurrenz treten können; vielleicht könnten

bei Verbesserungen der Applikationsweise ganz leichte Diabetesfälle auf diese Weise beeinflußt werden. Die Versuche zeigen, daß in vielen Fällen eine mäßige Senkung des Blutzuckers auf perkutanem Wege erreicht werden kann. Die Untersuchungen haben mehr theoretisches als praktisch-therapeutisches Interesse, und zwar aus folgenden Gründen: In einem Teil der Fälle trat überhaupt keine Wirkung ein. Die Gründe für den negativen Verlauf dieser Versuche konnten nicht festgestellt werden. Bei der Injektion sehen wir nach kurzer Zeit eine deutliche Wirkung, perkutan wirkt das Insulin erst nach Stunden — protrahiert. Eine exakte Dosierung bietet bei der Inunktionsmedikation große Schwierigkeiten, zunächst, weil die Wirkungszeit von den leicht veränderlichen Resorptionsverhältnissen der Haut abhängig ist, dann, weil man nie sagen kann, wieviel Insulin durch die Haut in den allgemeinen Kreislauf aufgenommen wird. Ferner wird bei der perkutanen Insulinapplikation etwa die 7—10fache (Injektions-) Dosis benötigt, um eine der Injektion entsprechende Senkung des Blutzuckers zu erreichen. Dies würde eine starke finanzielle Mehrbelastung bedeuten.

Zusammenfassung.

Nach einer historischen Übersicht der Entdeckung und Bedeutung des Insulins für den Diabetes und seiner Wirkung auf den Blutzucker, wird die Geschichte der Resorption, die anatomischen, chemischen und physiologischen Eigenschaften der Haut für die Resorption kurz besprochen. Ferner wird über die Resorptionsverhältnisse bei Anwendung flüchtiger, wäßriger, fettartiger und in Fetten inkorporierter Substanzen berichtet. In 69 Versuchen konnte bei Anwendung von 150 Einheiten Insulin in Salbenform (Pansulin) auf der intakten Haut bei 25 Personen nach ca. 6 Stunden eine Senkung des Blutzuckerwertes festgestellt werden. Bei 24 Personen wurden gleichzeitig Kontrollen ohne Insulinapplikation gemacht. Nur eine Person (Tabelle 3) zeigte eine minimale Senkung, eine weitere (Tabelle 3) den gleichen Blutzuckerwert. Für die negativen Versuchsergebnisse konnten keine befriedigenden Erklärungen gefunden werden. Die resorptionsfördernden und -hindernden Momente wurden eingehend besprochen. Aus den Ergebnissen geht die unsichere und protrahierte Wirkung, die Unmöglichkeit einer exakten Dosierung und die schlechte Wirtschaftlichkeit der perkutanen Insulinmedikation für die Diabetesbehandlung hervor.

Tabelle 1.

Blutzuckergehalt nach Hagedorn-Jensen in mg%.

35 Versuchspersonen in der Zeit vom 1. 2. bis zum 29. 4. 1936.

Nr.	Nüchternwert ohne Insulin	6 Stunden nach der Inunktion von 150 Einh. Ins.	Differenzwert	Nüchternwert am folgenden Tag
1	91	70	— 21	87
2	79	58	— 21	81
3	74	50	— 24	76
4	81	56	— 25	85
5	82	74	— 8	80
6	96	74	— 22	95
7	78	54	— 24	80
8	78	75	— 3	75
9	102	86	— 16	96
10	86	76	— 10	84
11	92	71	— 21	88
12	73	57	— 16	75
13	120	102	— 18	77
14	86	66	— 20	87
15	87	74	— 13	86
16	70	72	+ 2	74
17	90	75	— 15	88
18	96	84	— 12	104
19	72	60	— 12	84
20	70	63	— 7	73
21	120	94	— 26	116
22	74	78	+ 4	75
23	75	66	— 9	71
24	82	68	— 14	108
25	73	56	— 17	71
26	84	59	— 25	69
27	72	57	— 15	70
28	86	60	— 26	87
29	79	80	+ 1	79
30	79	57	— 22	83
31	108	89	— 19	112
32	75	50	— 25	71
33	88	90	+ 2	106
34	81	89	+ 7	76
35	76	51	— 25	70

5 Personen = 14,29% zeigten in dieser Versuchsperiode keine Senkung des Blutzuckerwertes

1 „ = 2,86% zeigte eine Senkung des Blutzw. von 0— 5 mg%

3 „ = 8,75% zeigte eine Senkung des Blutzw. von 5—10 mg%

5 „ = 14,29% zeigte eine Senkung des Blutzw. von 10—15 mg%

7 „ = 20,00% zeigte eine Senkung des Blutzw. von 15—20 mg%

12 „ = 34,28% zeigte eine Senkung des Blutzw. von 20—25 mg%

2 „ = 5,71% zeigte eine Senkung des Blutzw. von 25—30 mg%

Die durchschnittliche Senkung des Blut zuckerwertes betrug, also in 35 Versuchen 14,7 mg%.

Tabelle 2.

Blutzuckergehalt nach Hagedorn-Jensen in mg%.

31 Versuchsergebnisse in der Zeit vom 2. 6. bis 10. 7. 1936.

Nr.	Nüchternwert ohne Insulin	Blutzuckerwerte der Inunktion von 150 Einh. Ins.	Differenzwert	Nüchternwert am folgenden Tag
1	79	84	+ 5	81
2	79	86	+ 7	75
3	81	82	+ 1	80
4	75	91	+ 16	81
5	75	77	+ 2	76
6	74	67	— 7	78
7	98	104	+ 6	95
8	91	80	— 11	85
9	65	71	+ 6	68
10	72	75	+ 3	68
11	84	102	+ 18	88
12	61	62	+ 1	70
13	91	95	+ 4	88
14	80	80	0	78
15	68	74	+ 6	72
16	71	76	+ 5	70
17	110	115	+ 5	107
18	76	80	+ 4	75
19	78	84	+ 6	78
20	71	72	+ 1	75
21	66	73	+ 7	71
22	81	78	— 3	82
23	93	101	+ 8	90
24	72	77	+ 5	70
25	75	65	— 10	78
26	80	84	+ 4	82
27	92	98	+ 6	88
28	60	62	+ 2	65
29	71	75	+ 4	68
30	108	109	+ 1	105
31	78	89	+ 11	80

In 31 Versuchen dieser Versuchsperiode zeigten nur
5 Personen = 16,15% eine unbedeutende (bis 11 mg%),
26 Personen = 83,85% keine Senkung des Blutzuckerspiegels,
bei der gleichen Versuchsanordnung und Verwendung des gleichen Materials, zum Teil bei den gleichen Personen.

Tabelle 3.

Blutzuckergehalt nach Hagedorn-Jensen in mg%.

24 Versuchsergebnisse der mitlaufenden Kontrollversuche in der Zeit vom 1. 2. bis zum 10. 7. 1936.

Nr.	Nüchternwert um 8.30 Uhr	6 Stunden nach um 17.30 Uhr	Differenzwert	Nüchternwert am folgenden Tag
1	69	79	+ 10	72
2	70	78	+ 8	74
3	64	82	+ 18	70
4	61	104	+ 43	65
5	89	98	+ 9	90
6	94	102	+ 8	89
7	81	85	+ 4	82
8	76	77	+ 1	75
9	81	93	+ 12	84
10	105	113	+ 8	101
11	64	68	+ 4	68
12	72	89	+ 17	69
13	78	71	− 7	76
14	80	94	+ 14	78
15	75	84	+ 9	79
16	78	90	+ 12	80
17	81	81	0	78
18	63	76	+ 13	68
19	72	78	+ 6	73
20	78	88	+ 10	75
21	80	102	+ 22	90
22	91	92	+ 1	83
23	80	82	+ 2	83
24	71	75	+ 4	72

Von 24 Kontrollversuchen ohne Insulinanwendung, welche immer gleichzeitig gemacht wurden, bei uneingeschränkter Nahrungsaufnahme, konnte in einem Fall eine Senkung des Blutzuckerwertes um 7 mg% festgestellt werden, 23 Personen zeigten eine Steigerung des Blutzuckerwertes.

Tabelle 4.

Blutzuckergehalt nach Hagedorn-Jensen in mg%.

4 Versuchspersonen und Selbstversuch.

Nüchternblutzuckerwerte, a ohne Insulinanwendung,
b mit perkutaner Insulinanwendung (150 E.)

1. 2. bis 13. 2. 1936.

Zeit	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
8.30 Uhr	81	79	80	84	93	90	75	76	67	64	
9.30 Uhr	83	80	81	80	90	91	75	77	68	60)	
10.30 Uhr	82	74	78	80	91	85	72	75	65	60)	
11.30 Uhr	80	69	79	77	89	84	74	70	65	57)	
12.30 Uhr	81	64	76	76	86	79	76	68	67	61)	mg% Blutz.
13.30 Uhr	78	61	79	76	90	60	73	67	65	57)	
14.30 Uhr	76	57	82	69	90	59	75	57	66	52)	
15.30 Uhr	78	67	81	77	88	78	75	57	68	64)	
16.30 Uhr	80	79	76	81	94	90	70	69	70	66)	
17.30 Uhr	83	82	79	80	89	87	74	70	71	62)	

Literatur.

Adlersberg und Perutz: Beeinflussung der Regenerationsfähigkeit der Haut durch lokale Applikation von Insulin. Klin. Wschr., 1927, 3.

Ascher: Beiträge zur Physiologie der Drüsen. Biochem. Zschr. 147, 1924.

Bang: Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.

Banting, Best zit. in Landois-Rosemann: Lehrbuch der Physiologie, Berlin-Wien 1929.

Bergmann, Mogwitz, März, Rominger: Blutzucker bei Kindern. Arch. f. Kinderheilk. 69, H. 2, 1921.

Bernhardt-Strauch: Über parenterale Resorption von Fettstoffen. Zschr. f. klin. Med. 106, 671, 1927.

Brock: Über das Resorptionsvermögen der normalen Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. 45, 367, 1898.

Burger-Martens: Der Blutzuckergehalt bei Muskelarbeit. Klin. Wschr. 3, 1866, 1924.

Buschke: Über die Funktionen der Talgdrüsen und deren Beziehungen zum Fettstoffwechsel. Berl. klin. Wschr. 1905, 318.

Carol: Über den Lipoidgehalt der Haut. Derm. Wschr. 63, 843, 1926.

Chauveau, zit. bei Adler: Plasma und Blut, Handb. d. norm. path. Physiologie, Bd. VI/1.

Citron: Über Mikro-Blutzuckerbestimmung. Dtsch. m. Wschr. 53, 1216.

Cripper: Über Jodresorption. Wien. klin. Wschr. 1927, 879.

Dobson: zit. bei Bang: Der Blutzucker, Wiesbaden 1913.

Ellenberger, Lehrbuch der allgemeinen Therapie. Berlin 1885.

Filehne: Über die Durchgängigkeit der menschlichen Epidermis für feste und flüssige Stoffe. Berl. klin. Wschr. 1898, 45.

Fischer: Zur Insulintherapie der Ulcera cruris. Derm. Wschr. 1927, 491.

Fleischer: Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der Haut. Habil.-Schrift, Erlangen 1877.

Gerke: Die Frage der Resorption und Durchlässigkeit der intakten äußeren Haut des Menschen. Diss. Berlin 1905.

Gigon: Blut und Kohlehydratstoffwechsel. Schweiz. m. Wschr. 57, 1929.

Gunderow: Beiträge zur Frage über das Resorptionsvermögen der intakten Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. 71, 17, 1904.

Hagedorn-Jensen: Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyamit. Biochem. Zschr. 135, 46, 1923.

Hediger: Experimentelle Untersuchungen über die Resorption der Kohlensäure durch die Haut. Klin. Wschr. 1928, 1553.

Hermann und Kassowitz: Experimentelle Grundlagen der perkutanen Insulinwirkung. Klin. Wschr. 1935, 1531.

Horsters: Blutzucker. Handb. der allgem. Hämatol. Bd. II/2, ebenda Naunin, Klemperer, von Noorden, Ryser.

Kaposi: Diabetes und Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. 1884, Bd. 158.

Kirnka: Die Resorption der Salicylsäure durch die Haut. Klin. Wschr. 1931, 370.

Kutnitzky: Experimentelle und klinische Beiträge zur Frage der Hauttalgsekretion. Arch. f. Derm. 114, 691, 1913.

Landois-Rosemann: Lehrbuch der Physiologie. Berlin-Wien 1929.

Latzel und Steyskal: Über die Wirkung allgemeiner Fetteinreibungen auf den menschlichen Organismus. Wien. klin. Wschr. 1926, 1219.

Lévai, Michael, Waldbauer und Vomos: Dei Beeinflußbarkeit des Blutzuckers beim Kaninchen. Dtsch. m. Wschr. 53, 448.

Liebreich: Über Cholesterinfette und das Lanolin. Berl. klin. Wschr. 1885, 770.

Lichtwitz: Stoffwechselerkrankungen. Handb. der inneren Med. Band IV/1.

Löb: Über den Blutzuckerwert bei Hautkrankheiten. Arch. f. Derm. u. Syph. 152, 653, 1926.

Luff: Die Resorption von Medikamenten aus Salben. Monh. f. prakt. Derm. 1890, 2.

Maliwa: Die quantitative Rondanbestimmung. Ein Nachweis der Wirksamkeit von Schwefelbädern. Wien. klin. Wschr. 1926, 116.

Mangold: Das Blut und seine Veränderung bei der Arbeit. Handb. der Arbeitsphysiol.

Marchionini: Untersuchungen über die Wasserstoffionenkonzentration der Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. 158, 290, 1929.

Martinson: Zur Methodik der Mikrobestimmung des Zuckers im Blute nach Hagedorn-Jensen. Biochem. Zschr. 185, 400.

Mayr, J. K.: Die Reaktion des menschlichen Schweißes. Dermat. Zschr. 60, 413, 1931.

Memmesheimer: Über die H-Jonenkonzentration der Hautoberfläche. Klin. Wschr. 1924, 2102.

Mesnil, Du: zit. bei Rothmann: Über das Resorptionsvermögen der menschl. Haut. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 50, 101 u. 51, 527.

Minskowsky: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 31, 85, 1893.

Miyazaki: Über die Resorption der Haut. Experimentelle Untersuchungen über Resorption von verschiedenen Salicylsäurederivaten. Ref. Zbl. f. Hautk. 40, 36, 1932.

Moncorps, von: Über perkutane Resorption salbeninkorporierter Medikamente, zugleich ein Beitrag zur Pharmakodynamik derselben. Arch. f. Derm. 155, 311, 1928.

Moog: Der Einfluß der relativen Luftfeuchtigkeit auf die unmerkliche Wasserabgabe. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 138, 181, 1922.

Oppenheim: Beiträge zur Frage der Hautresorption mit besonderer Berücksichtigung der erkrankten Haut. Arch. f. Derm. 93, 85, 1908.

Perutz: Die Pharmakologie der Haut. Handb. der H. u. G. von Jadassohn, Bd. V/1. Berlin 1932.

Peters: Über die Resorption von Jodkalium in Salbenform. Zbl. f. klin. Med. 1890, 51.

Pollak: Beitrag zum Studium der Blutzuckerregulation. Med. Klinik 1923, 430.

Rothmann: Resorption durch die Haut. Handb. der norm. pathol. Physiol. Bd. VI.

Sauerland: Über die Resorption von Arzneimitteln aus Salben bei Anwendung verschiedener Salbengrundlagen. Biochem. Zschr. 40, 56, 1912.

Schade-Marchionini: Der Säureanteil der Haut. Klin. Wschr. 1928, 12.

Schmidtmann: Über eine Methode zur Bestimmung der Wasserstoffionenzahl im Gewebe und in einzelnen Zellen. Biochem. Zschr. 1924, 253.

Schwenkenbecher: Die Haut als Exkretionsorgan. Handb. der norm. pathol. Physiol. Bd. IV.

Sobieranski: Über die Resorption der Vaseline von der Haut und sein Schicksal im Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 21, 330, 1893.

Steyskal: Die Permeabilität der Hautdecke. Zbl. f. H. u. G., 1928, 537.

Süßmann: Studien über die Resorption von Blei und Quecksilber durch die unverletzte Haut des Warmblüters. Arch. f. Hyg. 90, 175, 1921.

Sutton: Experimente über die Resorption durch die Haut. Brit. med. J. 23, 1225, 1908.

Telfer: The Administration of Insulin by inunktion. Brit. med. J. 53, 126, 1923.

Unna-Golodetz: Zur Chemie der Haut. Mh. f. prakt. Derm. 50, 451, 1910.

Verzar: Mechanismus der Resorption. Handb. der norm. path. Physiol. Bd. 4.

Wallgren: Versuche mit perkutaner I. Behandlung. Mnch. m. Wschr. 1924, 12.

Wild: Brit. med. J. 18, 982, 1913. Über gewisse nicht offizielle Fette und Salbengrundlagen. Ref. Derm. Zschr. 1919/2, 196.

Winternitz: Quantitative Versuche über Resorption und Ausscheidung des Quecksilbers. Arch. f. Derm. 21, 297, 1889.

Wolpert: Die Wasserabgabe der menschlichen Haut im eingefetteten Zustand. Arch. f. Hyg. 41, 306, 1902.

Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1.

Lebenslauf.

Am 1. VII. 1907 wurde ich als Sohn des Strafanstalt-Oberwachtmeisters Johann Kathöfer und seiner Ehefrau Katharina geb. Melchers in Münster (Westf.) geboren. Nach bestandener Reifeprüfung am Gymnasium Paulinum zu Münster (Westf.) widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster (Westf.). Dort bestand ich 1932 die ärztliche Vorprüfung, am 20. XII. 1935 das medizinische Staatsexamen. Das praktische Jahr verbrachte ich an der Universitäts-Hautklinik in Münster (Westf.) und im St. Josephs-Hospital Duisburg-Laar.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. J. K. Mayr für die freundliche Überlassung des Themas und für die Anregungen und Ratschläge bei der Arbeit meinen Dank zu sagen.